

· 新型冠状病毒肺炎疫情防控 ·

新型冠状病毒 Omicron 变异株病原学及流行病学研究进展

廖春晓^{1,3} 王波² 吕筠^{1,3} 李立明^{1,3}

¹北京大学公共卫生学院, 北京 100191; ²北京大学医学部美年公众健康研究院, 北京 100191; ³北京大学公众健康与重大疫情防控战略研究中心, 北京 100191

通信作者: 李立明, Email: lmleeph@vip.163.com

【摘要】 目前新型冠状病毒 Omicron 变异株为全球流行的优势株, Omicron 变异株不断出现新的亚型, 且携带更多的突变位点。与原始株和其他值得关切的变异株相比, Omicron 变异株感染的致病特征和流行特征发生了明显的改变。Omicron 变异株致病性和毒性减弱, 免疫逃逸能力陡增, 传播速度更加迅速, 更易通过物体表面和气溶胶媒介进行传播。人群感染后潜伏期缩短, 无症状和轻症者居多, 住院和死亡风险降低。本文重点梳理 Omicron 变异株的致病特征和流行特征, 以期 Omicron 变异株的科学防控提供参考。

【关键词】 Omicron 变异株; 免疫逃逸; 致病性; 流行病学; 疫苗
基金项目: 中华医学基金会(20-366)

Progress in research of etiology and epidemiology of 2019-nCoV Omicron variant

Liao Chunxiao^{1,3}, Wang Bo², Lyu Jun^{1,3}, Li Liming^{1,3}

¹School of Public Health, Peking University, Beijing 100191, China; ²Peking University Health Science Center Meinian Public Health Institute, Beijing 100191, China; ³Peking University Center for Public Health and Epidemic Preparedness & Response, Beijing 100191, China

Corresponding author: Li Liming, Email: lmleeph@vip.163.com

【Abstract】 2019-nCoV Omicron variant has become predominant in the world. New subvariants with further mutations in their spike proteins are continuously emerging. Compared with the wild type and other variants of concern, Omicron variant exhibits altered etiological and epidemiological characteristics, with weakened pathogenicity and toxicity in laboratory mice and hamsters as well as enhanced immune escape capacity. The human infections are more likely to be asymptomatic and mild characterized by upper respiratory tract symptoms with reduced risk of hospitalization and death. In addition, Omicron variant can transmit more rapidly and shows shorter incubation period to cause infection, and the variant is more likely to transmit through contamination of object surfaces and aerosols spread. This paper summarizes the etiological and epidemiological characteristics of Omicron variant to provide a reference for the effective prevention and control of Omicron variant infection.

【Key words】 Omicron variant; Immune escape; Pathogenicity; Epidemiology; Vaccine
Fund program: China Medical Board (20-366)

新型冠状病毒(新冠病毒)引发的新冠病毒肺炎(新冠肺炎)大流行仍在全球蔓延。截至2022年

10月2日,全球累计感染人数超6亿,死亡人数超650万^[1]。新冠病毒持续进化和变异,先后出现

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20220929-00829

收稿日期 2022-09-29 本文编辑 王岚

引用格式: 廖春晓, 王波, 吕筠, 等. 新型冠状病毒 Omicron 变异株病原学及流行病学研究进展[J]. 中华流行病学杂志, 2022, 43(11): 1691-1698. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20220929-00829.

Liao CX, Wang B, Lyu J, et al. Progress in research of etiology and epidemiology of 2019-nCoV Omicron variant[J]. Chin J Epidemiol, 2022, 43(11): 1691-1698. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20220929-00829.



Alpha (B. 1.1.7)、Beta (B. 1.351)、Gamma (P. 1)、Delta (B. 1.617.2) 及 Omicron (B. 1.1.529) 变异株。B.1.1.529 变异株最早于 2021 年 11 月在南非检出, 该变异株具有大量的突变, 传播速度快, WHO 根据新冠病毒进化技术咨询小组的建议, 将 B.1.1.529 列为值得关切的变异株 (variants of concern, VOC), 并命名为 Omicron 变异株^[2]。Omicron 持续变异, 不断出现新的亚型, 主要包括 BA.1, BA.2, BA.3, BA.4 和 BA.5 亚型及其后代谱系。Omicron 变异株不同亚型特征的比较见表 1。本文对 Omicron 变异株及其亚型的病原学特点、感染的致病特征和流行病学特征及疫苗的保护效果方面进行综述, 以期对 Omicron 变异株的科学防控提供参考。

一、Omicron 变异株病原学特点

1. 遗传变异: Omicron (B.1.1.529) 变异株来自 B.1.1 谱系, 为新冠病毒的进化支系之一。从新冠病毒基因序列的进化树来看, BA.1、BA.2 和 BA.3 属于 Omicron 变异株不同的进化分支, 而 BA.4 和 BA.5 则是在 BA.2 的基础上进化而来, 由于其遗传变异的相似性, 经常把 BA.4 和 BA.5 合并称为 BA.4/5^[3]。

新冠病毒入侵人体后, 主要依靠其表面的刺突蛋白上的受体结合域 (receptor binding domain, RBD) 识别宿主细胞受体血管紧张素转化酶 2 (angiotensin converting enzyme 2, ACE2), 并与之结合感染宿主细胞。刺突蛋白是唯一修饰病毒粒子表面的病毒蛋白, 也是自然感染和疫苗设计的主要抗原靶标^[4]。与原始株相比, BA.1 在刺突蛋白中含有 34 个突变, 这些刺突蛋白突变会引起其病毒学特征的改变, 如复制能力和毒性降低, 传染性增强^[5]。随后的 Omicron 变异株亚型均保留这些突变。研究显示, BA.1 和 BA.2 由于 E484A 和 H655Y 突变, 导致利用跨膜丝氨酸蛋白酶 2 (TMPRSS2) 的能力下降; S375F 和 H655Y 突变降低了刺突蛋白介

导的细胞融合性, 影响病毒入侵能力从而导致其复制能力减弱^[5]。BA.4/5 与 BA.2 相比增加了 L452R、F486V 和 R493Q 突变, 其中 L452R 突变是此前 Delta 变异株的重要突变位点, 有利于病毒躲避针对 RBD 2 类和 3 类区域的抗体, 是导致高免疫逃逸能力的关键突变位点之一^[3]。此外, BA.4/5 携带的 F486V 突变还有利于逃逸针对 RBD 的 1 类和 2 类抗体, R493Q 回复突变又增加了 RBD 与受体结合的亲和力, 进而提高了 BA.4/5 的适应性^[3]。

2. 致病力和毒力: 动物模型研究结果显示, BA.1 和 BA.2 与原始株和 VOC 相比, 复制能力降低、致病性减弱^[6-7]。在相似的感染剂量下, 感染 BA.2 和 BA.1 小鼠肺和鼻中感染性病毒的滴度和病毒载量无显著差异, 且与原始株相比显著降低。当使用仓鼠模型时, 在相似的感染剂量下, 感染 BA.1 仓鼠鼻中感染性病毒的滴度和病毒载量显著高于 BA.2, 且 BA.1 在仓鼠鼻部复制效率高于 BA.2; 当处于“体重减轻 10%, 5 d 后 100% 死亡”的原始株感染剂量下, 感染 BA.1 和 BA.2 的仓鼠存活率分别为 75% 和 100%^[7]。由此可见, 与 BA.1 相比, BA.2 的致病性和毒力较低。目前关于 BA.4 和 BA.5 的动物模型研究较少。发表于 *bioRxiv* 预印本上一项研究显示, 用 BA.5 感染仓鼠 3 d 后, 其肺部病毒复制能力是 BA.2 感染仓鼠的 5.7 倍。一周内, 感染 BA.5 的仓鼠在上呼吸道和肺部的症状更为严重和明显^[6]。

3. 免疫逃逸: 是指病原体通过不同机制逃避机体的免疫识别和攻击。Omicron 变异株携带多种不同寻常的突变, 特别是在刺突蛋白的 RBD, 导致其具有极强的免疫逃逸能力, 使得疫苗和治疗性单克隆抗体的中和活性大大降低^[8]。其中 BA.4/5 的免疫逃逸能力最强, 是 BA.2 的 4.2 倍, 是原始株的 19.2 倍^[3]。BA.4/5 不仅可逃逸 BA.1 感染诱导的中

表 1 Omicron 变异株不同亚型的特征

特征	Omicron (B.1.1.529)	Omicron 变异株亚型			
		BA.1	BA.2	BA.4	BA.5
传播速度	与 Delta 变异株相比, 增长优势和传播速度明显提高	比 BA.2 慢	比 BA.1 快	尚无研究数据表明其相对于 BA.1 和 BA.2 的传播速度变化	尚无研究数据表明其相对于 BA.1 和 BA.2 的传播速度变化
临床致病性	感染后临床严重程度低于 Delta 变异株	与 BA.2 相当	与 BA.1 相当	目前证据尚不支持与 BA.1 存在差异	目前证据尚不支持与 BA.1 存在差异
再感染风险	既往感染新型冠状病毒可降低再感染风险	既往感染 BA.2 可降低 BA.1 的再感染风险	既往感染 BA.1 可降低 BA.2 的再感染风险	尚无具体研究数据	既往感染 BA.1 或 BA.2 可降低 BA.5 的再感染风险
免疫逃逸能力	与其他关切变异株相比, 免疫逃逸能力增强	与原始株相比, 免疫逃逸能力增强	与原始株相比, 免疫逃逸能力增强	与 BA.1 和 BA.2 相比, 免疫逃逸能力增强	与 BA.1 和 BA.2 相比, 免疫逃逸能力增强

和抗体,还能够逃逸疫苗接种和 BA.1 或 BA.2 感染联合诱导的中和抗体。南非研究显示,在未接种过疫苗的情况下,即使之前感染过 BA.1,对 BA.4/5 亚型的中和能力也仅为 BA.1 的 1/7.5 左右;接种过疫苗且感染过 BA.1 者,对 BA.4/5 的中和能力与 BA.1 相比下降 2.6~3.2 倍^[9]。上述研究表明 BA.4/5 的免疫逃逸能力强于 BA.1 和 BA.2,会影响既往接种疫苗或感染产生的保护效果,可能是造成其感染数量增加的主要原因。

二、Omicron 变异株感染的致病特征

1. 感染特点:Omicron 变异株强大的免疫逃逸能力使得再感染和突破性感染(完全接种疫苗后发生的感染)风险陡增。研究显示,与 Delta 变异株相比,Omicron 变异株再感染风险高 5.41 倍^[10]。大型人群血清学研究提示,在 Omicron 变异株流行之前,全球已有 43.9% 的人群感染过新冠病毒^[11]。通过自然感染或者疫苗接种,美国人群新冠病毒抗体血清阳性率已经达到 94.7% (2021 年 5-12 月)^[12]。尽管如此,随着 2022 年初 Omicron 变异株占据主导地位,全球出现新一轮的确诊病例高峰。丹麦针对早期 785 例确诊的 Omicron 变异株感染者的分析显示,完全接种或者加强接种疫苗的比例为 83.1%^[13];我国浙江省 163 例确诊的 Omicron 变异株感染者(≥ 60 岁)中,57.06% 的感染者加强接种了疫苗^[14]。高感染率可能与 Omicron 变异株免疫逃逸增强有关,同时来自疫苗接种和既往感染的保护也在减弱^[12]。

2. 临床表现:人群流行病学研究表明,Omicron 变异株感染后轻症和无症状感染者居多,症状持续时间短,以上呼吸道症状为主。丹麦研究中,20% 自报为无症状感染^[13]。我国浙江省宁波市 61 例确诊的 Omicron 变异株感染者中,54.1% 为无症状感染者^[15]。我国广东省珠海市 38 例确诊的 Omicron 变异株感染者中,76% 为轻症或无症状感染者^[16]。英国的一项纵向研究,分别纳入 Delta 和 Omicron 变异株感染者各 4 990 例,结果显示,Omicron 变异株感染者症状持续 6.87 d,明显小于 Delta 变异株(8.89 d);Omicron 变异株感染者的嗅觉丧失比例降低(16.7% vs. 52.7%),脑雾、眩晕和发热等使人虚弱的症状也明显减少,但咽喉疼痛风险增加(70.5% vs. 60.8%)^[17]。挪威基于 81 例确诊 Omicron 变异株感染者的分析显示,常见的症状依次是:咳嗽(83%)、流涕(78%)、疲劳(74%)、咽痛(72%)和头痛(68%)^[18]。新冠病毒感染急性期后出现的持

续症状被称为“新冠病毒长期症状”。英国的一项病例对照研究显示,Omicron 变异株流行期的感染者中有 4.5% 的人报告了新冠病毒长期症状,而 Delta 变异株流行期的感染者中报告新冠病毒长期症状的比例是 10.8%,进一步调整多种混杂因素后的分析显示,感染 Omicron 变异株后发生新冠病毒长期症状的风险比 Delta 变异株明显降低^[19]。

3. 疾病结局:在 Omicron 变异株流行早期,多项流行病学研究显示,Omicron 变异株引起的住院、重症和死亡风险低于先前的变异株。南非前瞻性队列研究显示,在住院患者中,与先前 Delta 变异株感染者相比,Omicron 变异株感染者发生重症的概率显著降低 70% ($OR=0.3, 95\%CI: 0.2\sim 0.5$)^[20]。英国前瞻性队列研究显示,与 Delta 变异株相比,Omicron 变异株感染导致的就诊风险降低 44%,住院和死亡风险分别降低 59% 和 69%^[21]。美国回顾性队列研究显示,相比 Delta 变异株,Omicron 变异株感染者总体入院风险下降 41%,其中,入住重症监护室风险下降 50%,机械通气风险下降 64%,死亡风险下降 79%^[22]。上述研究均基于国家性的大人群数据开展,并调整了年龄、性别、疫苗接种和新冠病毒感染史等可能与疾病严重性相关混杂因素。

对 Omicron 变异株不同亚型的研究显示,不同亚型感染导致的疾病严重程度无显著差异。美国研究显示,与 BA.1/BA.1.1 亚型相比,BA.2 感染导致的疾病严重程度无显著差异^[22]。南非研究显示,BA.4/5 感染者在入院和发展成重症风险方面与 BA.2 类似。在病死率方面,研究发现原始株、Beta、Delta、BA.1 和 BA.4/5 变异株的病死率分别为 5.3%、6.9%、6.4%、2.5% 和 1.9%。与 BA.1 相比,BA.4/5 变异株感染者病死率差异无统计学意义($HR=1.12, 95\%CI: 0.93\sim 1.34$)^[23]。感染新冠病毒后发展为重症危险因素包括男性、老年、肥胖、心血管病和呼吸系统疾病等^[24-26]。我国香港地区 Omicron 变异株流行期间,对 2021 年 12 月 31 日至 2022 年 9 月 28 日的 9 943 例新冠肺炎死亡病例分析显示,死者中位年龄为 86 岁,91% 患有长期慢性病,69% 未接种过任何疫苗或接种过 1 剂疫苗但未满 14 d,28% 未接种疫苗加强针^[27]。可见,未接种疫苗、老年、合并慢性病为感染 Omicron 变异株后重症和死亡的重要危险因素。

三、Omicron 变异株感染的流行特征

1. 优势毒株:2022 年 9 月 3 日至 10 月 3 日,共

有超 10 万 2019-nCoV 序列信息提交全球禽流感基因共享数据库 (Global initiative on sharing all influenza data, GISAID), 其中 Omicron 变异株序列占 99.9%^[1]。Omicron 变异株首次于 2021 年 11 月在南非检出, 随后取代 Delta 变异株持续流行演变。2022 年 2 月, BA.2 亚型迅速流行全球, 成为优势毒株。BA.5 亚型于 2022 年 2 月首次被南非研究者发现后, 造成了感染数量的增加, 截至 7 月已替代 BA.2 成为全球新的优势毒株。BA.4 和 BA.5 早在 5 月已成为南非优势毒株, 每日增长优势 (daily growth advantage) 比 BA.2 分别高 0.08 d 和 0.12 d^[28]。2022 年 9 月 5-11 日 (第 36 周) 的 GISAID 数据显示, BA.5 及其后代谱系占 Omicron 变异株序列的 80.8%, BA.4 及其后代谱系占 7.8%, BA.2 及其后代谱系占 3.1%^[1]。美国 CDC 新冠病毒监测数据显示, 当前美国优势毒株仍为 BA.5, 但 BA.5 的检出比例自 8 月中旬到达顶峰 (86.7%) 后, 在 10 月 16-22 日的周报中已经下降至 62.2%。与此同时, BA.5 亚型新的分支 BQ.1、BQ.1.1 和 BF.7 检出比例迅速上升, 同期周报数据显示分别占 9.4%、7.2% 和 6.7%, 位列美国第三、第四和第五, 位列第二位的为 BA.4.6 (占 12.8%)^[29]。聚焦国内, 2022 年 2 月以来, 我国主要流行的毒株为 BA.2 及其后代谱系; 5 月, 上海市从境外输入病例中首次检出 BA.5, 7 月 BA.5 引发国内首次本土疫情; 9 月, 呼和浩特市现首例 BF.7 本土新冠病毒感染者, 是 BF.7 变异株首次在国内引起本土疫情。BF.7 是 Omicron 变异株二代谱系, 其在 BA.4/5 的基础上存在额外突变, 免疫逃逸能力更强, 其具体特性和重要性有待观察。

2. 传播特征: 研究显示, Omicron 变异株传染力和传播速度比原始株和其他 VOC 更强。基本再生数 (R_0) 是描述病毒传染力的指标, R_0 越大病毒的传染力越强。病毒感染的序列间隔 (serial interval) 和代际间隔 (generation time) 会影响其传播速度, 其数值越小传播速度越快。新冠病毒原始株、Delta、Omicron 变异株的 R_0 分别为 2.2^[30]、3.2^[30]、9.5^[31], 表明传染力不断增强。我国研究者基于北京市 2022 年 3 月报告的 78 例具有明确传播链的 Omicron 变异株感染者信息, 分析得出 Omicron 变异株序列间隔时间中位数为 3.0 d, 明显短于原始株 (不同研究中位数介于 4-6 d)^[32]。英国研究发现 Omicron 变异株的指数增长率 (exponential growth rate) 约为 0.34 (95% CI: 0.33~0.35)/d, 感染病例的倍增时间为 2 d (Delta 变异株的倍增时间为 5.2 d)^[10]。

南非研究显示, 在 Omicron 变异株主导的疫情期间, 病例的增加速度更快, 该地区从首例病例出现到疫情高峰的时间为 1 个月, 而 Delta 疫情时为 2 个月^[33]。以上研究均提示相对于 Delta 变异株, Omicron 变异株的传播速度更快。我国香港地区基于 BA.1 和 BA.2 流行期间的研究则表明了不同亚型传播速度的差异, 研究发现 BA.1 和 BA.2 的平均序列间隔时间分别为 3.30 d 和 2.72 d, BA.1 的平均代际间隔时间为 2.36 d^[34]; 既往基于广州市 Delta 变异株流行期间的数据研究显示 Delta 变异株的平均代际间隔时间为 2.9 d^[30]。提示 BA.2 的传播速度较 BA.1 快, 均明显强于 Delta 变异株。

3. 传染源: 新冠病毒的主要传染源包括确诊患者和无症状感染者。相比其他变异株, Omicron 变异株感染后潜伏期明显缩短。针对潜伏期的综述表明, 原始株潜伏期为 4-8 d, 中位潜伏期为 5.5 d; Delta 变异株中位潜伏期为 4 d, Omicron 变异株的中位潜伏期为 3 d^[35]。关于恢复期感染者传染性的证据, 研究认为当恢复期的感染者核酸 Ct 值 ≥ 35 (Ct 值代表人体内病毒含量的多少。Ct 值的数值越大, 代表病毒含量较少, 传染性越弱; 反之, 传染性越强), 样本中未能分离出病毒, 没有传染性。《新型冠状病毒肺炎防控方案 (第九版)》也明确了以核酸检测 Ct 值为判断依据进行管理和密接判定的原则^[36]。总之, 恢复期感染者作为传染源的意义需要根据其 Ct 值的大小判断。值得注意的是, 目前已有来自 29 个国家的 400 多种动物感染了新冠病毒, 包括宠物、野生动物和家畜等。与原始株和 Delta 变异株相比, Omicron 变异株的宿主范围更广。除了原始株的宿主外, Omicron 变异株还能与果子狸、啮齿动物、多种蝙蝠以及一些刺猬的 ACE2 受体结合^[37]。一项对 Omicron 变异株起源的研究发现, Omicron 变异株的祖先大致于 2020 年中期由人类传到家鼠, 在家鼠中经历一年多的进化, 于 2021 年底回传人类^[38]。由此可见, Omicron 变异株可从人类传播到动物宿主, 然后再实现从动物到人类的溢出。人群大流行中, 新冠病毒由人类传给动物, 受感染动物作为传染源的意义, 值得进一步观察。

4. 传播途径: 《新型冠状病毒肺炎防控方案 (第九版)》指出新冠病毒主要为经呼吸道飞沫和密切接触传播, 在相对封闭的环境中可经气溶胶传播, 接触被病毒污染的物品后也可能造成感染^[36]。

室温下, 新冠病毒传染性可在塑料或不锈钢表面保持 3~4 d, 而在 4 °C 的情况下传染性可保持长

达 14 d。研究表明,新冠病毒在 -20°C 储存后,将比在 4°C 环境下更具稳定性和传染性^[39]。既往我国多次出现与冷链物流相关的新冠肺炎病例,提示新冠病毒有可能通过冷链物流传播。与原始株和其他 VOC 相比,Omicron 变异株更具稳定性,室温下可在物体表面存活更久。发表于 *bioRxiv* 预印本上的研究表明,在气温为 25°C ,相对湿度为 45%~55% 的条件下,Omicron 变异株在塑料表面可存活 193.5 h,在人体皮肤模型表面可以存活 21.1 h,对于原始株则分别为 56.0 和 8.6 h^[40]。此外,在 $21\sim 22^{\circ}\text{C}$ 实验室环境中,BA.1 可在不锈钢、聚丙烯塑胶片以及玻璃等光滑表面上稳定存活超过 7 d,在面巾纸、打印纸等多孔、凹凸不平的物体表面上,BA.1 可保持 30 min 的传染性^[41]。我国珠海市对 Omicron 变异株聚集传播案例的流行病学调查显示,进口假牙和牙膜可能是疫情的源头^[16];类似地,我国北京市也报告了可能由北美邮寄文件导致的 Omicron 变异株聚集传播案例^[42]。上述研究均提示 Omicron 变异株及其亚型极有可能通过非冷链污染物体的媒介进行传播。

一项模型研究揭示了 Omicron 变异株经气溶胶媒介传播的风险^[41]。研究表明 Omicron 变异株感染者有更高的病毒载量,加之 Omicron 变异株更高的传染性,大大增加了其经气溶胶传播的风险。模拟研究显示,Omicron 变异株感染者中有较高概率排出高浓度的病毒,且办公室、餐厅、歌舞厅和公共交通中的大多数情况都难以通过正确佩戴外科口罩达到对 Omicron 变异株的有效防护。提示气溶胶这一传播媒介在 Omicron 变异株传播中的重要性,值得关注和警惕。

四、针对 Omicron 变异株感染的疫苗

Omicron 变异株具有显著的免疫逃逸和前所未有的传播速度,针对原始株设计的新冠病毒疫苗对 Omicron 变异株感染引起的新冠肺炎的保护效果及其随时间的变化备受关注。此外,在当前感染人数不断增加的形势下,既往感染与疫苗效果的叠加效果如何也是亟待回答的问题。

1. 疫苗的免疫应答:多项研究证据显示,两剂灭活疫苗基础免疫后,针对 Omicron 变异株产生的体液免疫和细胞免疫应答水平较低,加强免疫可提高机体免疫应答水平,序贯加强免疫优于同源加强免疫。我国学者研究显示,在完成两剂 CoronaVac 接种 3~5 周后,针对 Omicron 变异株的 50% 蚀斑减少中和试验(PRNT₅₀)抗体滴度均低于检测下限^[43];

而两剂 BBIBP-CorV 接种第 14 d 时,80% 的血清样本对 Omicron 变异株的中和抗体滴度都低于检测下限^[44]。完成第三剂 CoronaVac 加强免疫后,可诱导广泛而有效地针对 Delta 和 Omicron 变异株有效的体液免疫、B 细胞和 T 细胞免疫^[45]。相比同源加强免疫,使用 mRNA 疫苗、重组亚单位疫苗异源加强免疫后,针对 Omicron 变异株的中和活性更优^[43-44, 46]。在灭活疫苗基础免疫后,mRNA 疫苗接种明显增强针对 Omicron 变异株的体液免疫和细胞免疫应答,特异 IgG 水平是同源加强免疫的 8 倍,血浆针对 Omicron 变异株的 90% 蚀斑减少中和试验(PRNT₉₀)抗体滴度水平是同源加强免疫的 4 倍,RBD 特异性记忆 B 细胞数量是同源加强免疫的 73 倍^[46]。假病毒中和试验(pVNT)中,重组亚单位疫苗加强产生的针对 Omicron 变异株的血清中和抗体水平是同源灭活疫苗加强的 2 倍,对 Omicron 变异株的中和抗体滴度阳性率达到了 100%^[44]。此外,研究显示重组蛋白疫苗第三剂与第二剂疫苗接种间隔延长至 4~6 个月时,与接种间隔 1 个月组相比,对 Omicron 变异株的中和抗体滴度高出约 30 倍,长间隔组对所有 Omicron 变异株血清阳性率达 100%^[47]。

2. 疫苗的保护效果及随时间变化:人群流行病学研究表明,现有疫苗基础免疫预防 Omicron 变异株感染或者发病保护效果较低,但仍可有效防止重症和死亡,接种加强针可提高对 Omicron 变异株保护效果。英国研究显示,两剂 BNT162b2 或 ChAdOx1-S-(AZD1222)对有症状 Omicron 变异株感染的保护率低于 20%,三剂疫苗接种可将保护效果提升至 55%~80%^[10]。类似地,南非研究者评估了 Omicron 变异株流行期间 BNT162b2 预防新冠肺炎住院的有效性,结果显示 Omicron 变异株流行期两剂 BNT162b2 预防住院的有效性为 70%^[48]。基于中国香港地区 BA.2 流行期间的研究结果表明,对 20~59 岁年龄组人群,两剂 CoronaVac 预防新冠肺炎重症/死亡的保护效果为 91.7% (88.7%~94.0%);对 ≥ 60 岁年龄组老年人,降至 69.9% (64.4%~74.6%);三剂 CoronaVac 对新冠肺炎重症和死亡的保护效果为 98.6% (98.0%~99.0%)^[49]。

疫苗的免疫效果会随接种时间延长而减弱。荷兰大型人群病例对照研究显示,接种第三剂疫苗 3 个月后对 BA.1 和 BA.2 的保护效果明显下降^[50]。美国 CDC 的数据显示,接种第三剂疫苗 5 个月后,预防 Omicron 变异株的有效性仅为 19%^[51]。美国食

品与药品管理局通过了在新冠病毒加强疫苗中添加 Omicron 变异株成分的建议,并修改了两种 mRNA 疫苗即 BNT162b2 和 mRNA-1273 的紧急使用授权,批准针对 BA.4/5 与原始株的双价疫苗。经过批准的双价疫苗既包括原始株的 mRNA 成分(提供预防新冠肺炎的广泛保护),也包含 BA.4 和 BA.5 变异株共有的 mRNA 成分(提供预防 Omicron 变异株的更好保护)^[51]。两款双价疫苗均为单一加强接种,在完成基础免疫或单价疫苗加强后 2 个月即可接种。单价 mRNA 疫苗不再被批准用于 ≥ 12 岁个体的加强接种。

3. 疫苗与既往感染叠加的保护效果:既往感染新冠病毒可在一定程度上诱导机体产生针对 Omicron 变异株的免疫保护,联合疫苗接种可对 Omicron 变异株感染提供更有力的保护^[50]。葡萄牙一项研究显示,既往感染原始株、Alpha、Delta、BA.1 或 BA.2 变异株均可对 BA.5 感染提供一定的保护,分别为 51.6%、54.8%、61.3% 和 75.3%^[52]。Delta 变异株流行期间开展的一项队列研究显示,接种 BNT162b2 后 120 d 内,既往新冠病毒感染者与未感染者突破性感染的累积发病率分别为 0.15% 和 0.83%,既往感染可将突破性感染(指接种新冠病毒疫苗后发生的感染)风险降低 72%^[53]。一项血清学试验则表明,既往新冠病毒感染者接种 1 剂 BNT162b2 疫苗 3~5 周后,产生的针对 Omicron 变异株的 PRNT₅₀ 抗体滴度为 130.0,高于未接种疫苗的既往感染者(77.8)^[43]。荷兰一项病例对照显示,与任一种情况相比,既往感染叠加疫苗接种可以提供针对 BA.1 或 BA.2 变异株更高的保护效果^[50]。既往免疫与疫苗接种叠加效果更好的原因可能与免疫次数有关,研究显示个体免疫的次数(包括自然感染和疫苗接种)越多,机体引发的中和抗体应答水平及广谱程度(包括针对 Omicron 变异株的中和抗体反应)越高^[54],提供的保护效果越高^[55]。

五、应对 Omicron 变异株流行的防控建议

与原始株和其他 VOC 不同,Omicron 变异株免疫逃逸能力更强,感染后重症和死亡发生风险较低。未完成基础免疫或加强免疫、老年人以及合并慢性病等因素是感染 Omicron 后死亡的重要危险因素。考虑到我国人口自然感染免疫水平低、人口基数大、人口老龄化等多种因素,应研发保护效果更好、更持久的疫苗,加大新冠病毒疫苗基础和序贯加强免疫的覆盖,提高人群免疫水平;同时关注重点人群,减少重症和死亡。在疫苗接种率未达到

较高水平(比如加强接种覆盖率 90%)、抗新冠病毒药物尚不能普及的情况下,仍需要维持一定强度的公共卫生防控措施^[56]。Omicron 变异株传播方式主要还是通过飞沫传播,因此,仍应坚持规范佩戴口罩、保持社交距离、勤洗手、多通风的疫情常态化防控措施,同时需关注经污染物体和气溶胶媒介传播的风险。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 廖春晓:数据收集/整理、论文撰写与修改;王波、吕筠:论文审阅、修改建议;李立明:酝酿和设计实验、论文审阅、修改建议,经费支持

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Weekly epidemiological update on COVID-19-5-october 2022[EB/OL]. (2022-10-05)[2022-10-05]. <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---5-october-2022>.
- [2] World Health Organization. Classification of Omicron (B. 1.1.529): SARS-CoV-2 Variant of Concern[EB/OL]. (2021-12-01)[2022-09-21]. [https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-\(b.1.1.529\)-sars-cov-2-variant-of-concern](https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-(b.1.1.529)-sars-cov-2-variant-of-concern).
- [3] Wang Q, Guo Y, Iketani S, et al. Antibody evasion by SARS-CoV-2 Omicron subvariants BA. 2.12.1, BA. 4 and BA.5[J]. *Nature*,2022,608(7923):603-608. DOI: 10.1038/s41586-022-05053-w.
- [4] Giovanetti M, Benedetti F, Campisi G, et al. Evolution patterns of SARS-CoV-2: Snapshot on its genome variants [J]. *Biochem Biophys Res Commun*,2021,538:88-91. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.10.102.
- [5] Hu BJ, Chan JF, Liu H, et al. Spike mutations contributing to the altered entry preference of SARS-CoV-2 Omicron BA.1 and BA.2[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2022, 11(1): 2275-2287. DOI: 10.1080/22221751.2022.2117098.
- [6] Kimura I, Yamasoba D, Tamura T, et al. Virological characteristics of the novel SARS-CoV-2 Omicron variants including BA.2.12.1, BA.4 and BA.5[J]. *bioRxiv*,2022.
- [7] Uraki R, Kiso M, Iida S, et al. Characterization and antiviral susceptibility of SARS-CoV-2 Omicron BA. 2[J]. *Nature*, 2022,607(7917):119-127. DOI: 10.1038/s41586-022-04856-1.
- [8] Ai J, Wang X, He X, et al. Antibody evasion of SARS-CoV-2 Omicron BA.1, BA.1.1, BA.2, and BA.3 sub-lineages[J]. *Cell Host Microbe*, 2022,30(8):1077-1083.e4. DOI: 10.1016/j.chom.2022.05.001.
- [9] Khan K, Karim F, Ganga Y, et al. Omicron BA. 4/BA. 5 escape neutralizing immunity elicited by BA.1 infection[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 4686. DOI: 10.1038/s41467-022-32396-9.
- [10] WHO Collaborating Centre For Infectious Disease Modelling. Report 49: Growth, population distribution and immune escape of Omicron in England[EB/OL]. (2021-12-20)[2022-10-05]. <https://www.imperial.ac.uk/mrc-global-infectious-disease-analysis/covid-19/report-49-omicron>.
- [11] COVID-19 Cumulative Infection Collaborators. Estimating global, regional, and national daily and cumulative

- infections with SARS-CoV-2 through Nov 14, 2021: a statistical analysis[J]. *Lancet*, 2022, 399(10344): 2351-2380. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00484-6.
- [12] Jones JM, Opsomer JD, Stone M, et al. Updated US Infection- and Vaccine-Induced SARS-CoV-2 Seroprevalence Estimates Based on Blood Donations, July 2020-December 2021[J]. *JAMA*, 2022, 328(3): 298-301. DOI: 10.1001/jama.2022.9745.
- [13] Espenhain L, Funk T, Overvad M, et al. Epidemiological characterisation of the first 785 SARS-CoV-2 Omicron variant cases in Denmark, December 2021[J]. *Euro Surveill*, 2021, 26(50):2101146. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.50.2101146.
- [14] 刘碧瑶,王臻,戚小华,等. 奥密克戎变异株流行期浙江省≥60岁新型冠状病毒肺炎本土感染者特征分析[J/OL]. *中国公共卫生*, 2022. DOI: 10.11847/zgggws1139326.
Liu BY, Wang Z, Qi XH, et al. Characteristics of local COVID-19 cases aged ≥ 60 years in Zhejiang province during epidemic period dominantly due to SARS-CoV-2 Omicron variant infection[J/OL]. *Chin J Public Health*, 2022. DOI: 10.11847/zgggws1139326.
- [15] 褚衍茹,张栋梁,陈奕,等. 基于新冠病毒 Delta 及 Omicron 变异株流行特征变化对疫情防控措施优化分析[J/OL]. *中国公共卫生*, 2022. DOI: 10.11847/zgggws1139538.
Chu YR, Zhang DL, Chen Y, et al. Optimization of COVID-19 prevention and control measures based on prevalence characteristics of SARS-CoV-2 Delta and Omicron variants: an analysis on surveillance data of Ningbo city [J/OL]. *Chin J Public Health*, 2022. DOI: 10.11847/zgggws1139538.
- [16] Ruan F, Zhang X, Xiao S, et al. An Outbreak of the SARS-CoV-2 Omicron Variant BA. 1-Zhuhai City, Guangdong Province, China, January 13, 2022[J]. *China CDC Wkly*, 2022, 4(30): 669-671. DOI: 10.46234/ccdcw2022.032.
- [17] Menni C, Valdes AM, Polidori L, et al. Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study[J]. *Lancet*, 2022, 399(10335):1618-1624. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00327-0.
- [18] Brandal LT, Macdonald E, Veneti L, et al. Outbreak caused by the SARS-CoV-2 Omicron variant in Norway, November to December 2021[J]. *Euro Surveill*, 2021, 26(50): 2101147. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.50.2101147.
- [19] Antonelli M, Pujol JC, Spector TD, et al. Risk of long COVID associated with delta versus omicron variants of SARS-CoV-2[J]. *Lancet*, 2022, 399(10343): 2263-2264. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00941-2.
- [20] Wolter N, Jassat W, Walaza S, et al. Early assessment of the clinical severity of the SARS-CoV-2 omicron variant in South Africa: a data linkage study[J]. *Lancet*, 2022, 399(10323): 437-446. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00017-4.
- [21] Nyberg T, Ferguson NM, Nash SG, et al. Comparative analysis of the risks of hospitalisation and death associated with SARS-CoV-2 omicron (B. 1.1.529) and delta (B. 1.617.2) variants in England: a cohort study[J]. *Lancet*, 2022, 399(10332): 1303-1312. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00462-7.
- [22] Lewnard JA, Hong VX, Patel MM, et al. Clinical outcomes associated with SARS-CoV-2 Omicron (B. 1.1.529) variant and BA.1/BA.1.1 or BA.2 subvariant infection in southern California[J]. *Nat Med*, 2022, 28(9): 1933-1943. DOI: 10.1038/s41591-022-01887-z.
- [23] Davies M, Morden E, Rosseau P, et al. Outcomes of laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection during resurgence driven by Omicron lineages BA. 4 and BA. 5 compared with previous waves in the Western Cape Province, South Africa[J]. *medRxiv*, 2022:2022-2026. DOI: 10.1101/2022.06.28.22276983.
- [24] Atkins JL, Masoli J, Delgado J, et al. Preexisting Comorbidities Predicting COVID-19 and Mortality in the UK Biobank Community Cohort[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2020, 75(11):2224-2230. DOI: 10.1093/geronol/glaa183.
- [25] Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study[J]. *Lancet*, 2020, 395(10239): 1763-1770. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31189-2.
- [26] Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study[J]. *Lancet*, 2020, 395(10229): 1054-1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
- [27] Centre for Health Protection of the Department of Health. Provisional Data Analysis on COVID-19 Reported Death Cases[EB/OL]. (2022-09-29) [2022-10-05]. https://www.covidvaccine.gov.hk/pdf/death_analysis.pdf.
- [28] Tegally H, Moir M, Everatt J, et al. Emergence of SARS-CoV-2 Omicron lineages BA. 4 and BA. 5 in South Africa[J]. *Nat Med*, 2022, 28(9):1785-1790. DOI: 10.1038/s41591-022-01911-2.
- [29] Centers for disease control and prevention. COVID data trackern[EB/OL]. (2022-10-22) [2022-10-22]. <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#variant-proportions>.
- [30] Zhang M, Xiao J, Deng A, et al. Transmission Dynamics of an Outbreak of the COVID-19 Delta Variant B. 1.617.2-Guangdong Province, China, May-June 2021[J]. *China CDC Wkly*, 2021, 3(27):584-586. DOI: 10.46234/ccdcw2021.148.
- [31] Liu Y, Rocklöv J. The effective reproductive number of the Omicron variant of SARS-CoV-2 is several times relative to Delta[J/OL]. *J Travel Med*, 2022, 29(3): taac037. DOI: 10.1093/jtm/taac037.
- [32] 杜婧,王佳敏,王晶,等. 北京市新型冠状病毒 Omicron 变异株的传播力研究[J]. *中华流行病学杂志*, 2022, 43(9): 1364-1369. DOI: 10.3760/cma. j. cn112338-20220410-00274.
Du J, Wang JM, Wang J, et al. Study of transmissibility of 2019-nCoV Omicron variant in Beijing[J]. *Chin J Epidemiol*, 2022, 43(9): 1364-1369. DOI: 10.3760/cma. j. cn112338-20220410-00274.
- [33] Madhi SA, Kwatra G, Myers JE, et al. Population Immunity and Covid-19 Severity with Omicron Variant in South Africa[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(14): 1314-1326. DOI: 10.1056/NEJMoa2119658.
- [34] Mefsin Y, Chen D, Bond HS, et al. Epidemiology of infections with SARS-CoV-2 Omicron BA.2 variant in Hong Kong, January-March 2022[J]. *Emerg Infect Dis*, 2022, 28(9):1856-1858. DOI: 10.3201/eid2809.220613.

- [35] 吴侯,刘民. 不同新型冠状病毒变异株感染的 COVID-19 潜伏期研究[J]. 中国全科医学, 2022, 25 (11): 1309-1313. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0078.
Wu Y, Liu M. The Incubation Period of COVID-19 Caused by Different SARS-CoV-2 Variants [J]. Chinese General Practice, 2022, 25(11): 1309-1313. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0078.
- [36] 疾病预防控制中心. 关于印发新型冠状病毒肺炎防控方案(第九版)的通知[EB/OL]. (2022-06-28) [2022-10-05]. <http://www.nhc.gov.cn/jkj/s3577/202206/de224e7784fe4007b7189c1f1c9d5e85.shtml>.
- [37] Li L, Han P, Huang B, et al. Broader-species receptor binding and structural bases of Omicron SARS-CoV-2 to both mouse and palm-civet ACE2s[J]. Cell Discov, 2022, 8(1):65. DOI: 10.1038/s41421-022-00431-0.
- [38] Wei C, Shan KJ, Wang W, et al. Evidence for a mouse origin of the SARS-CoV-2 Omicron variant[J]. J Genet Genomics, 2021,48(12):1111-1121. DOI: 10.1016/j.jgg.2021.12.003.
- [39] Li YY, Liu HX, Xia W, et al. Cold chain logistics: a possible mode of SARS-CoV-2 transmission? [J]. BMJ, 2021, 375: e66129. DOI: 10.1136/bmj-2021-066129.
- [40] Hirose R, Itoh Y, Ikegaya H, et al. Differences in environmental stability among SARS-CoV-2 variants of concern: Omicron has higher stability[J]. bioRxiv, 2022.
- [41] Riediker M, Briceno-Ayala L, Ichihara G, et al. Higher viral load and infectivity increase risk of aerosol transmission for Delta and Omicron variants of SARS-CoV-2[J]. Swiss Med Wkly, 2022, 152: w30133. DOI: 10.4414/smw.2022.w30133.
- [42] Zhang D, Wu S, Ren Z, et al. A Local Cluster of Omicron Variant COVID-19 Likely Caused by Internationally Mailed Document - Beijing Municipality, China, January 2022[J]. China CDC Wkly, 2022, 4(14): 302-304. DOI: 10.46234/ccdcw2022.031.
- [43] Cheng S, Mok C, Leung Y, et al. Neutralizing antibodies against the SARS-CoV-2 Omicron variant following homologous and heterologous CoronaVac or BNT162b2 vaccination[J]. Nat Med, 2022, 28(3): 486-489. DOI: 10.1038/s41591-022-01704-7.
- [44] Ai J, Zhang H, Zhang Y, et al. Omicron variant showed lower neutralizing sensitivity than other SARS-CoV-2 variants to immune sera elicited by vaccines after boost [J]. Emerg Microbes Infect, 2022, 11(1): 337-343. DOI: 10.1080/22221751.2021.2022440.
- [45] Chen Y, Chen L, Yin S, et al. The Third dose of CoronVac vaccination induces broad and potent adaptive immune responses that recognize SARS-CoV-2 Delta and Omicron variants[J]. Emerg Microbes Infect, 2022, 11(1): 1524-1536. DOI: 10.1080/22221751.2022.2081614.
- [46] Zuo F, Abolhassani H, Du L, et al. Heterologous immunization with inactivated vaccine followed by mRNA-booster elicits strong immunity against SARS-CoV-2 Omicron variant[J]. Nat Commun, 2022, 13(1):2670. DOI: 10.1038/s41467-022-30340-5.
- [47] Zhao X, Zhang R, Qiao S, et al. Omicron SARS-CoV-2 Neutralization from Inactivated and ZF2001 Vaccines[J]. N Engl J Med, 2022, 387(3): 277-280. DOI: 10.1056/NEJMc2206900.
- [48] Collie S, Champion J, Moultrie H, et al. Effectiveness of BNT162b2 Vaccine against Omicron Variant in South Africa[J]. N Engl J Med, 2022, 386(5): 494-496. DOI: 10.1056/NEJMc2119270.
- [49] Mcmenamin ME, Nealon J, Lin Y, et al. Vaccine effectiveness of one, two, and three doses of BNT162b2 and CoronaVac against COVID-19 in Hong Kong: a population-based observational study[J]. Lancet Infect Dis, 2022, 22(10): 1435-1443. DOI: 10.1016/S1473-3099(22)00345-0.
- [50] Andeweg SP, de Gier B, Eggink D, et al. Protection of COVID-19 vaccination and previous infection against Omicron BA.1, BA.2 and Delta SARS-CoV-2 infections[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 4738. DOI: 10.1038/s41467-022-31838-8.
- [51] Administration USFD. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Moderna, Pfizer-BioNTech Bivalent COVID-19 Vaccines for Use as a Booster Dose[Z]. 2022.
- [52] Malato J, Ribeiro RM, Leite PP, et al. Risk of BA.5 Infection among Persons Exposed to Previous SARS-CoV-2 Variants [J]. N Engl J Med, 2022, 387(10):953-954. DOI: 10.1056/NEJMc2209479.
- [53] Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Ayoub HH, et al. Association of Prior SARS-CoV-2 Infection With Risk of Breakthrough Infection Following mRNA Vaccination in Qatar[J]. JAMA, 2021, 326(19):1930-1939. DOI: 10.1001/jama.2021.19623.
- [54] Walls AC, Sprouse KR, Bowen JE, et al. SARS-CoV-2 breakthrough infections elicit potent, broad, and durable neutralizing antibody responses[J]. Cell, 2022, 185(5): 872-880. DOI: 10.1016/j.cell.2022.01.011.
- [55] Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection[J]. Nat Med, 2021, 27(7): 1205-1211. DOI: 10.1038/s41591-021-01377-8.
- [56] Cai J, Deng X, Yang J, et al. Modeling transmission of SARS-CoV-2 Omicron in China[J]. Nat Med, 2022, 28(7): 1468-1475. DOI: 10.1038/s41591-022-01855-7.